



Espacenet

Bibliographic data: EP 0756480 (A1)

SUSTAINED-RELEASE MATRIX PELLETS AND METHOD FOR PREPARING THEM

Publication date:	1997-02-05
Inventor(s):	GRABOWSKI SVEN [DE]; ROSENBERG JOERG [DE]; SANNER AXEL [DE] +
Applicant(s):	BASF AG [DE] +
Classification:	 - international: A61K9/16; A61K9/22; (IPC1-7): A61K9/16 - European: A61K9/16H4; A61K9/16H6F; A61K9/16P4
Application number:	EP19950915844 19950405
Priority number(s):	DE19944413350 19940418; WO1995EP01236 19950405

- Also published as:
- EP 0756480 (B1)
 - DE 4413350 (A1)
 - US 6290990 (B1)
 - RU 2155031 (C2)
 - PT 756480 (E)
 - more

Cited documents:	EP0204596 (A1)	EP0544144 (A1)	WO9307859 (A1)	EP0096123 (A2)	View all
------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------

Abstract not available for EP 0756480 (A1)

Abstract of corresponding document: DE 4413350 (A1)

Disclosed are sustained-release matrix pellets of spherical to lenticular shape and uniform maximum diameter in the range of 0.5 to 4 mm, consisting of a) 0.1 to 87 wt % of at least one biologically active compound, b) 5 to 50 wt % of at least one water-insoluble polymer, c) 5-45 wt % of at least one lipophilic component as plasticizer for the b) polymer, d) 3 to 40 wt % of a natural or semisynthetic gelling agent, e) 0 to 50 wt% of one or more common formulation auxiliaries.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:
Publication number:
Numéro de publication:

0 756 480

Internationale Anmeldung veröffentlicht durch die
Weltorganisation für geistiges Eigentum unter der Nummer:

WO 95/28147 (art.158 des EPÜ).

International application published by the World
Intellectual Property Organisation under number:

WO 95/28147 (art.158 of the EPC).

Demande internationale publiée par l'Organisation
Mondiale de la Propriété sous le numéro:

WO 95/28147 (art.158 de la CBE).

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 9/16		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/28147
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Oktober 1995 (26.10.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01236		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. April 1995 (05.04.95)			
(30) Prioritätsdaten: P 44 13 350.2 18. April 1994 (18.04.94) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): GRABOWSKI, Sven [DE/DE]; Pfalzgrafenstrasse 53, D-67061 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorscher Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).			

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE MATRIX PELLETS AND METHOD FOR PREPARING THEM**(54) Bezeichnung:** RETARD-MATRIXPELLETS UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**(57) Abstract**

Disclosed are sustained-release matrix pellets of spherical to lenticular shape and uniform maximum diameter in the range of 0-5 to 4 mm, consisting of a) 0.1 to 87 wt % of at least one biologically active compound, b) 5 to 50 wt % of at least one water-insoluble polymer, c) 5-45 wt % of at least one lipophilic component as plasticizer for the b) polymer, d) 3 to 40 wt % of a natural or semisynthetic gelling agent, e) 0 to 50 wt% of one or more common formulation auxiliaries.

(57) Zusammenfassung

Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen Verbindung, b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren, c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente als Weichmacher für das Polymer b), d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners, e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Retard-Matrixpellets und Verfahren zu ihrer Herstellung

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft eine feste, vorzugsweise pharmazeutische, Retardform (Pellets), bei der der Wirkstoff in eine Mischung von einem wasserunlöslichen Polymeren, einem Lipid sowie einem kolloidal hochviskos wasserlöslichen, gelbildenden oder zumindest **10** wasserquellbaren Polymeren eingebettet ist. Die Herstellung erfolgt in einem einstufigen, kontinuierlichen Prozeß durch Schmelzextrusion und Formgebung, vorzugsweise durch Heißabschlag.

Stand der Technik

15

Für die Schmelz-Extrusion und Retardierung geeignete Matrixsubstanzen sind unter Druck und Temperatur plastifizierbare Polymere und Lipide. Speiser et al. beschreiben in Pharm. Acta Helv. **46**, 31 (1971) den Einsatz von magensaftlöslichen Epoxid-Aminharzen **20** sowie darmsaftlöslichen Copolymeren aus Vinylacetat/Crotonsäure für spritzgegossene Arzneiformen (vgl. hierzu das zu US 3,432,592 Gesagte). Hüttenrauch und Schmeiss untersuchten die Freisetzung von Modellwirkstoffen aus einer durch Kolbenextrusion hergestellten Polyethylen-Matrix (Pharmazie **30**, 229, 536 (1975)). **25** Mank et al. beschreiben in Pharmazie **44**, 773 (1989) und ibid. **45**, 592 (1990) die Wirkstoff-Freisetzung aus unlöslichen Thermoplast-Matrizes. Diese Methoden erlauben keine frei einstellbare Retardierung, und der Wirkstoff wird insbesondere aus den Polyethylen-Matrizes nicht vollständig freigesetzt. Hinzu kommen bei diesem **30** Verfahren die Nachteile des Spritzgusses wie lange Verweilzeit bei hoher Temperatur und hohe Materialverluste durch die Angußkanäle, deren Inhalt keiner Wiederverwendung zugeführt werden darf. Außerdem sind die Formkosten relativ zur Produktionsgeschwindigkeit außerordentlich hoch.

35

N.A. El Gindy et al. beschreiben in Acta Pharm. Technol. **33**, 208-211 (1987) die Herstellung von Tabletten durch Schmelzen von Mischungen von Wirkstoffen mit wasserlöslichen (Polyethylen-glykole und Polyoxyethylen-polyoxypolyen-Blockcopolymeren) und **40** unlöslichen Polymeren und anschließendem Pressen. Aufgrund der Polymerwahl sind diese Formen mehr oder weniger schnellfreisetzend. Das Herstellverfahren ist diskontinuierlich.

N. Follonier et al. berichten in Capsule News 1 (1991), 2 und im **45** Abstract der 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, France, 2. bis 4. Juni 1992, über die Herstellung von Sustained-Release-Pellets durch Schmelzextrusion aus

2

einem Ein-Schnecken-Extruder. Das erstarnte Extrudat zerkleinerte man in einem Messer-Pelletizer. Als Matrix setzte man wasserunlösliche Polymere ein. Neben der Pelletgröße wurden verschiedene Zusätze zur Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung untersucht.

5 Die Polymerbasis war hauptsächlich ein Ethylen-Vinylacetat-Copolymer. Eine Freisetzung des Wirkstoffs aus diesen Formen nach "Nullter-Ordnung-Kinetik" gelang jedoch nicht.

US 3,432,592 beschreibt den Spritzguß von wirkstoffhaltigen
10 Polymerschmelzen. Die dort verwendeten Polymere sollen in den Verdauungssäften mindestens teilweise löslich sein. Als lösliches Polymer wird überwiegend ein im Pharmabereich nicht übliches komplexes Kondensationsprodukt aus einem Aminodiol und einem Epoxid beschrieben. Eine Retardierung wird erreicht durch die Mit-
15 verwendung von in den Verdauungssäften schwer löslichen Thermo- plasten. Die dort angegebenen Polymerkombinationen sind nicht zur Retardierung gut wasserlöslicher Wirkstoffe aus Pellets geeignet aufgrund des ungünstigen Oberflächen/Volumen-Verhältnisses. Generell lässt sich die Retardierung nach dieser Arbeitsweise schlecht
20 steuern, bei starker Retardierung verbleibt ein Teil des Wirk- stoffs ungelöst in den Pellets (Freisetzung des Wirkstoffs nach \sqrt{t} -Gesetz; s. T. Higuchi, J. Pharm. Sci. 52, 1145-1149 (1963)). Eine Freisetzung nach "Nullter-Ordnung-Kinetik" gelingt nicht (vgl. Tabelle I).

25 Das Extrudieren von wirkstoffhaltigen Polymerschmelzen, vorzugsweise von Vinylpyrrolidon-Copolymeren, ist aus EP-A 240 904 und EP-A 240 906 bekannt. Die Einstellung eines bestimmten Wirkstoff-Freisetzungsprofils über Polymermischungen ist dort nicht ausgeführt. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß die so hergestellten Produkte in vielen Fällen wenig lagerbeständig sind, der Retardeffekt nimmt mit der Zeit ab.

EP-B 204 596 beschreibt die Herstellung von Pellets durch Einbet-
35 tung eines Wirkstoffes in eine Matrix aus folgenden Komponenten: Mindestens einem nichthydrophilen Polymer und entweder einer Mischung von mindestens zwei Lipid-Stoffen, wovon der eine das oder die Polymere lösende oder gelierende Eigenschaften und der andere Schmiermitteleigenschaften besitzt, oder einem Lipid-
40 Stoff, der die beiden genannten Eigenschaften in sich vereinigt, und gegebenenfalls einem oder mehreren Zusätzen, ausgewählt aus Streckmitteln und antistatischen Mitteln. Gravierende Nachteile: Bei höheren Mengen (ab ca. 20%) an "nicht hydrophilem Polymer" erfolgt die Freisetzung für ein Retardpräparat zu rasch, bei ge-
45 ringeren Mengen ändert sich die Freisetzung stark beim Lagern, und sie ist unvollständig.

3

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Pellets, vorzugsweise für pharmazeutische Zwecke, herzustellen, aus denen der Wirkstoff mit einstellbarem Retardprofil, also beliebig verzögert – aber vollständig –, freigesetzt wird. Dieses Ziel sollte durch Matrixpellets realisiert werden, also ohne auf den Pelletkern aufgebrachte retardierende Filmüberzüge.

Neben der Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung durch die Zusammensetzung der Matrix (Matrix-Retardpellets) sollte eine Technik zur einfachen kostengünstigen Herstellung dieser Pellets entwickelt werden. Dieses Verfahren sollte kontinuierlich und einstufig sein ohne vorhergehende Mischung oder Vor-Granulation der Komponenten und ohne abschließende Spheronisation oder ähnliche Ausformung/Abrundung der Pellets nach dem Herstellungsprozeß.

15

Lösung

Es wurde nun gefunden, daß es durch Schmelzextrusion bestimmter wirkstoffhaltiger Polymermatrices und anschließende kontinuierliche Formgebung in einfacher Weise gelingt, Retardpellets mit hohen Wirkstoffgehalten, auch von sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffen, herzustellen, wobei sich allein durch die Zusammensetzung der Polymermatrix ohne diffusionskontrollierende Polymerüberzüge über weite Bereiche einstellbare Freisetzungsprofile mit hoher Lagerbeständigkeit erzielen lassen.

Das Grundprinzip der erfundungsgemäßen Polymermatrix ist eine durch geeignete lipophile Substanzen plastifizierte Matrix aus einem in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlöslichen Polymeren. Im Gegensatz zu dem oben angeführten Stand der Technik gelingt nun ein über weite Bereiche frei einstellbares Retardprofil, wenn zusätzlich in die Matrix aus unlöslichem Polymer und lipophiler Komponente ein Gelbildner, also ein in Wasser hochviskos lösliches (Hydrokolloid) oder zumindest quellbares Polymer eingebaut wird. Bei den oben im Stand der Technik genannten Matrices wird zwar die Freisetzung des Wirkstoffs über die Konzentration an unlöslichem Polymer kontrolliert, bei einer zu geringen Menge an Polymer besteht aber die Gefahr, daß die Darreichungsform zerfällt, bei einer zu großen Menge an Polymer kann jedoch die Wirkstoff-Freisetzung unvollständig werden, Anteile des Wirkstoffs werden komplett eingeslossen und sind nicht verfügbar. Durch den erfundungsgemäßen Zusatz an Gelbildner wird ein "Aufbrechen" der Retardmatrix durch Quellung dieses Polymeren erreicht, der Wirkstoff kann vollständig freigesetzt werden (vgl. Tab. I).

Die erfindungsgemäße Polymermatrix für die Matrix-Retardpellets ist eine neue Kombination aus inerter, lipophiler und hydrophiler Matrix, thermoplastisch verarbeitbar.

5 Erfindungsgegenstand ist daher eine feste pharmazeutische Retardform (Matrixpellets), hergestellt in einem einstufigen Verfahren durch Schmelzextrusion in einem Extruder, vorzugsweise einem Zwei-Schnecken-Extruder oder einem Ein-Schnecken-Extruder mit Mischabteil, bei 50 bis 200°C und kontinuierliche Formgebung (vor-
10 zugsweise Heißabschlag) einer Mischung folgender Zusammensetzung:

- a) mindestens eine biologisch wirksame Verbindung ("Wirkstoff"; vorzugsweise human- oder veterinär-med., aber auch Vitamine sowie systemische Insektizide, Fungizide und Herbicide) in einer Menge von 0,1 bis 87, vorzugsweise 1 bis 75, insbesondere 45 bis 75 Gew.-%,
15
- b) mindestens ein in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliches natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Polymer in einer Menge von 5 bis 50, vorzugsweise 10 bis 40 Gew.-%,
20
- c) 5 bis 45, vorzugsweise 10 bis 35 Gew.-% mindestens einer wasserunlöslichen liphophilen Komponente mit Weichmacher-eigenschaften bezüglich des Polymeren b) und Gleit- bzw. Schmiermitteleigenschaften,
25
- d) 3 bis 40, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.-% mindestens eines in Wasser oder gastrointestinalen Flüssigkeiten kolloidal löslichen, hochviskose Lösungen oder Gele bildenden oder mindestens quellbaren natürlichen oder halbsynthetischen hydrophilen Polymeren (hier kurz "Gelbildner" genannt), und
30
- e) 0 bis 50, vorzugsweise 0 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer der üblichen Formulierungshilfsstoffe.
35

Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf das Gesamtgewicht der Pellets.

40 Feste pharmazeutische Retardformen im Sinne der Erfindung sind z.B. Granulate, vorzugsweise Pellets, mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung. Die erhaltenen Formlinge können auch anschließend zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden (z.B. in Hartgelatine-Kapseln). Das nachträgliche Überziehen der Formlinge mit geschmackabdeckenden Filmüberzügen, wie sie Stand der Technik sind (z.B. mit Polyacrylaten, Celluloseestern wie Hydroxypropyl-methylcellulosephthalaten und Celluloseethern wie Ethylcellulose,
45

Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose), wird nicht ausgeschlossen, ist aber in aller Regel nicht erforderlich.

Ein Verpressen der Pellets zu Tabletten ist in vielen Fällen möglich. Dieses Verpressen bietet sich u.a. in den Fällen an, wo die Wirkstoffdosis hoch ist und somit unerwünscht große Arzneiformen resultieren würden. Durch Steuerung der Tablettierbedingungen (insbesondere Preßdruck) können u.U. einzelne Pellets zerfallen, so daß die Wirkstofffreigabe nicht wesentlich von analogen Pellets verschieden sein muß, die (lose) in Kapseln abgefüllt wurden. Die Verpressung zu Tabletten führt zu einer Volumenreduktion der Arzneiform, die in Einzelfällen vorteilhaft sein kann. Durch Zusage osmotisch wirksamer Agenzien (z.B. anorganische Salze) können ferner Pellets erhalten werden, die als osmotisch aktive Quellschicht eingesetzt werden können (vgl. WO 92/04011), um die Wirkstoffabgabe z.B. aus Tabletten (nach Verpressen) oder Kapseln über ein Osmoseprinzip zu bewirken.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen a) im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosis-Einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 87, vorzugsweise 1 bis 80, insbesondere 45 bis 75 Gew.-% liegen. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch, wie erwähnt, andere biologisch wirksame Verbindungen. Bevorzugt sind Betamethason, Thioctsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Silymarin, Dihydroergotamin, Buflomedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxim, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitriptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxyfyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepan, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxytmethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikaliu-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol,

- Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydro-morphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxypregesteron, Flecainid, Mg-Pyridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinnarizin, Diazepam,
- 5** Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornurid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dihydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethyl-cystein, Thioridacin, Betahistin, L-Tryptophan, Myrtol, Bromalaine, Prenylamin, Salazosulfa pyridin, Astemizol, Sulpirid.
- 10** Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin, Ketoconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemfibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin, Mucopolysaccharidpolyschweifelsäureester, Triazolam, Mianserin, Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probucon, Chinidin,
- 15** Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin, Cyproteron, Na-Valpropinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Carteolol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levomepromazin, Doxorubicin, Medofenoxtat, Azathioprin,
- 20** Flutamid, Norfloxacin, Fendolin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.

Besonders bevorzugt werden feste Lösungen folgender Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin,

- 25** Chloramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Dexamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazid, Indimethazin,
- 30** Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixin-säure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Östradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfa-meter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin.

Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, siehe

- 40** dazu Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302 (1971). In festen Lösungen von Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers verteilt in der Matrix vor.

- Das in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliche na-
45 türliche, halbsynthetische oder synthetische Polymer b) kann z.B. ein Celluloseether wie Ethylcellulose oder ein Celluloseester wie Cellulose-diacetat, Cellulose-triacetat, Celluloseacetat-propio-

nat und Celluloseacetat-butyrat sein. Darüber hinaus lassen sich auch unlösliche Polysaccharide wie Chitin und Chitinderivate und mikrokristalline Cellulose einsetzen. Beispiele geeigneter synthetischer Polymerer sind Poly(meth)acrylsäureester, Homo- und 5 Copolymeren des Vinylacetats u.ä. Bevorzugt sind Ethylcellulosen.

- Die wasserunlösliche lipophile Komponente c) mit weichmachenden Eigenschaften bezüglich des Polymeren b) und Gleit- bzw. Schmiermitteleigenschaften kann z.B. ein Fettalkohol wie Cetyl- oder 10 Stearylalkohol, eine Fettsäure wie Stearinsäure oder ein Wachs, beispielsweise Esterwachs auf Basis von Montanwachs, sein. Erfindungsgemäß verwendbar sind ferner z.B. polyoxethylierte Fettalkohole, Fettsäuren und Pflanzenöle, hydrierte Pflanzenöle, Mono-, Di- und Triglyceride sowie Lecithine. Darüber hinaus sind 15 Polyglycerinfettsäureester, gesättigte polyoxethylierte Glyceride, Polyethylenoxide, Polypropylenoxide bzw. deren Blockcopolymere, Phthalsäureester, acetylierte Monoglyceride einsetzbar. Bevorzugt sind Mono-, Di- oder Triglyceride oder deren Gemische und Polyglycerinfettsäureester. Bevorzugt sind lipophile 20 Komponenten c) mit einem HLB (hydrophilic/lipophilic balance)-Wert von 1 bis 9, insbesondere 2 bis 5.

- Als Gelbildner d), also in Wasser hochviskose kolloidale Lösungen oder Gele bildende oder in Wasser zumindest quellende Polymere, 25 kommen insbesondere wasserlösliche Cellulosederivate in Betracht wie Alkyl-cellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Hydroxyalkyl-alkyl-cellulosen, z.B. Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxybutylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose; 30 ferner Carboxyalkylcellulosen, Carboxyalkyl-alkylcellulosen, Carboxyalkylcelluloseester, z.B. Carboxymethylcellulose und ihre Alkalosalze; sie können auch andere wasserlösliche Polysaccharide sein, wie Alginsäuren und ihre Salze (Alginat), Carrageenane, Guargummi, Xanthan-Gummi, Agar-Agar, Gummi arabicum und verwandte 35 Gummen, Pectine, Galactomannane, Traganth, ferner wasserlösliche Chitin-Derivate wie Chitosan. Bevorzugt sind wasserlösliche Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen oder Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, die als 2%ige Lösung in Wasser bei 20°C eine Viskosität über 1000 cps, vorzugsweise von 3500 bis 120 000 cps, aufweisen. 40 Ganz besonders bevorzugt sind Hydroxypropylmethylcellulosen mit einem Methylierungsgrad von 1.36 bis 1.81 und einem Hydroxypropylmethylierungsgrad von 0.12 bis 0.23, sowie Hydroxypropylcellulosen.

Synergistische Viskositätsanstiege durch Mischungen der Polymerkomponenten, beispielsweise Hydroxypropylcellulosen mit anionischen Polymeren wie Carboxymethylcellulosen oder Natriumalginat, sind besonders vorteilhaft.

5

"Wasserlöslich" heißt, daß sich in 100 Gramm Wasser von 20°C mindestens 0,5, vorzugsweise mindestens 2 Gramm des Polymeren kolloidal lösen.

- 10 Als Polymerkomponente d) kommen auch in Wasser bzw. intestinalen Flüssigkeiten unlösliche, aber hydrophile quellbare Polymere wie vernetztes Polyvinylpyrrolidon oder vernetzte Stärken, Stärkerivate wie Natrium-Stärkeglycolat, Croscarmellose-Natrium, niedrig substituierte Hydroxylpropylcellulose und niedrig substituierte vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose in Frage.

Entscheidend für die Eignung eines Polymeren als Komponente d) ist, daß es einerseits hydrophil ist, andererseits nicht zu schnell im Verdauungstrakt in Lösung geht. Es soll einerseits das Herausdiffundieren des Wirkstoffs aus dem Innern der Pellets ermöglichen, andererseits soll dies nur langsam geschehen. Deshalb soll es mit Wasser ein Gel oder eine hochviskose Lösung bilden. Die Wahl dieser Komponente und ihrer Menge hat entscheidenden Einfluß auf den Retardierungseffekt. Es hat sich überraschend gezeigt, daß die o.g. natürlichen oder halbsynthetischen hydrophilen, gelbildenden Polymeren - im Gegensatz zu vollsynthetischen Polymeren wie PVP oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymeren - hohe Lagerstabilität (Konstanz des Retardeffektes beim Lagern) gewährleisten.

30

Die Komponente e) kann aus einem oder mehreren der für derartige Zwecke üblichen Hilfsstoffe bestehen, wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Weichmacher, Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Fließmittel sowie deren Mischungen.

35 Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe wie die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan etc. sowie mikrokrist. Cellulose und Cellulosepulver, verschiedene Stärken und deren Abbauprodukte (Maltodextrine), Lactose, Mannit, Calciumdiphosphat in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise von 40 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

Beispiele für Schmiermittel sind Stearate von Aluminium und Calcium sowie Talkum und Silicone in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

- Beispiele für Weichmacher beinhalten niedermolekulare Poly-(alkylenoxide), wie Poly(ethylenglycole), Poly(propylenglycole), Poly(ethylen-propylenglycole); organische Weichmacher mit niedermolekularem Molekulargewicht wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerin-
5 Monoacetat, -Diacetat oder -Triacetat, Propylenglycol, Sorbit, Natriumdiethyldiethylsulfonsuccinat, zugefügt in Konzentrationen von 0,5 bis 15, vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.
- 10 Beispiele für Farbstoffe sind bekannte Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente, oder Farbmittel natürlicher Herkunft. Anorganische Pigmente sind bevorzugt, in Konzentrationen von 0,001 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.
- 15 Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Zucker und Zuckerkohole wie Mannit, Sorbit, Xylit, ferner Harnstoff, Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie
20 z.B. bei J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) angegeben.
25 Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen oder Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe z.B. K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).
- 30 Das Mischen des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe mit den polymeren Bindemitteln und gegebenenfalls weiteren üblichen galenischen Zusätzen kann vor oder nach dem Schmelzen des polymeren Bindemittels nach den in der Technik üblichen Verfahren erfolgen. Bevorzugt wird das Mischen im Extruder, vorzugsweise einem Zweischneckenextruder oder einem Einschneckenextruder mit Mischabteil.
- Das polymere Bindemittelgemisch soll in der Gesamtmasse aller Komponenten im Bereich von 50 bis 200, vorzugsweise 50 bis 180, insbesondere 60 bis 150°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist.
- Die Schmelzen sind lösungsmittelfrei. Damit ist gemeint, daß kein Wasser und kein organisches Lösungsmittel zugesetzt wird.

10

- Die Formgebung erfolgt durch Schmelz-Extrusion bei 50 bis 200, vorzugsweise 50 bis 180, insbesondere 60 bis 150°C und anschließende kontinuierliche Verformung des noch plastischen Stranges, z.B. durch Verformen zu Tabletten, beispielsweise gemäß 5 EP-A 240 906 durch Hindurchführen des Stranges zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt. Auch Kaltabschlag kommt in Betracht.
- 10 Bevorzugt wird der sogenannte Heißabschlag. Dabei werden die Stränge unmittelbar nach dem Austritt aus der Düsenanordnung am Extruder durch beispielsweise rotierende Messer oder eine andere geeignete Anordnung zerkleinert, zweckmäßig in Stücke, deren Länge etwa gleich dem Strangdurchmesser ist. Diese abgeschlagenen 15 Schmelzeteilchen kühlen im Luft- oder Gasstrom so weit ab, daß die Oberfläche vor einer Berührung mit anderen Teilchen oder einer Gefäßwand bereits klebefrei ist, andererseits die Teilchen aber noch so plastisch sind, daß sie durch Zusammenstöße, z.B. mit der Wandung eines angeschlossenen Cyclons, eine sphärische 20 Form annehmen. Man erhält so in einfacher Weise weitgehend kugel- oder linsenförmige Teilchen mit Durchmessern von 0,5 bis 4, vorzugsweise 0,8 bis 2 mm. Die bevorzugten kleineren Teilchen sind in erster Linie zum Füllen von Kapseln geeignet.
- 25 Die Erfindung gestattet in einfacher und umweltfreundlicher Weise (ohne Lösungsmittel) die Herstellung von Retard-Matrixpellets, die in weiten Grenzen hinsichtlich ihrer Wirkstofffreisetzung steuerbar sind. Die verzögerte Wirkstofffreisetzung gelingt ohne Aufbringung eines steuernden Filmüberzugs, der aus organischen 30 Lösungsmitteln oder wäßrigen Dispersionen appliziert werden müßte und einen Trocknungsschritt verlangen würde. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt nach Erosions- und Diffusionskontrolle. Die Erfindung eröffnet die Möglichkeit, auch eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung zu erzielen. Die erfindungsgemäßen Formen sind 35 für Wirkstoffe mit sehr unterschiedlichen Lösungseigenschaften geeignet. Der Retardeffekt kann auch bei kleinen Retardformen außerordentlich stark eingestellt werden. Das Verfahren gestattet die Herstellung fester Lösungen der Wirkstoffe im Matrixpolymeren durch die Schmelztechnologie ohne Verwendung organischer Lösungsmittel. Feste Lösungen zeichnen sich durch verbesserte Bioverfügbarkeit aus. Das Verfahren ist sehr wirtschaftlich, weil kontinuierlich, es ist dadurch traditionellen Pelletierverfahren überlegen. Die erfindungsgemäßen Pellets können einen hohen Wirkstoffanteil aufweisen. Die Streuung der Wirkstofffreisetzung ist aufgrund der guten Homogenität der Massen gering und hervorragend reproduzierbar. Die Kinetik der Wirkstofffreisetzung bleibt auch unter extremen klimatischen Lagerbedingungen (mindestens 1 Monat 45

11

Lagerung bei 50°C bzw. bei 30°C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit) überraschend stabil (Abweichung in der Freisetzung max. 20 % absolut, vgl. Tabelle II).

- 5 Der Vorteil des Extrusionsverfahrens gegenüber anderen Techniken wie Granulieren und Tablettieren besteht in der einfachen Technologie, der Vermeidung von Lösungsmitteln, minimierter Anzahl und Menge an Hilfsstoffen, der Möglichkeit der Herstellung von festen Lösungen, der Vermeidung von Möglichkeiten zur Entmischung der 10 Komponenten, mit anderen Worten in einer zuverlässig gleichmäßigen Zusammensetzung der einzelnen Retardformen während der gesamten Produktion. Hinzu kommen die Vorteile eines kontinuierlichen Verfahrensablaufes mit hohem Durchsatz bei geringen Materialverlusten.

15**Beispiele**

- Die in der Tabelle angegebenen Gewichtsteile an Wirkstoff, Polymeren und lipophiler Komponente und anderen Hilfsstoffen wurden 20 entweder vorgemischt oder über separate Dosierwaagen direkt in den Einzug eines Doppelschnecken-Extruders (Werner & Pfleiderer, ZSK 30) eingetragen. Die Schmelzextrusion erfolgte mit einem Produktdurchsatz von ca. 3 bis 4 kg/h. Die Temperaturen der einzelnen Temperaturzonen ("Schüsse") des Extruders waren 25 30/150/100/100/100 °C, die Temperatur der beheizten Düsenleiste ist in der Tabelle separat angegeben. Die Düsenleiste wies 7 Bohrungen á 1 mm Durchmesser auf. Die über die beheizte Extruderdüsenleiste austretenden Schmelzstränge wurden durch luftgekühlten Heißabschlag mit einem Messerwalzengranulator pelletiert.

30

Die Wirkstoff-Freisetzung wurde mittels der Rührflügelmethode (Paddle Methode nach USP XXI) gemessen. Diese in-vitro-Prüfmethode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Formlingen, z.B. Tabletten.

35

Hierzu wurden 900 ml eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von 6,8 in einem 1 l-Gefäß mit Rundboden auf 37°C temperiert. Eine geeignete Menge an Pellets (ca. 300 mg) der Korngröße 1,25 bis 1,60 mm wurde eingewogen. Die Wirkstoff-Freisetzung der Pellets 40 in Prozent wurde in diesem No-Change-Test nach USP XXI bei einer Paddle-Drehzahl von 100 Upm nach jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden UV-spektroskopisch bestimmt.

45

Tabelle I

Als Wirkstoff wurden bei den Beispielen 1 bis 39 je 50 Gew.-% Gallopamil-Hydrochlorid, bei den Beispielen 40 bis 65 je 50 Gew.-% Theophyllin eingesetzt.

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b) %	lipophile Komponente c) %	Gelbildner d) %	Düsentemp. [°C]	Freisetzungprofil (% nach 1 bis 8 h)			
1	Ethocel® N 7	15	Precirol® Ato 5	10	Kluce1® HF	25	120	53/71/81/87/90/93/95/96
2	dito	20	dito	10	dito	20	122	59/76/85/90/93/94/95/97
3	dito	25	dito	10	dito	15	122	59/76/85/90/93/94/96/96
4	dito	30	dito	10	dito	10	125	62/79/87/92/94/96/97/97
5	dito	35	dito	10	dito	5	124	63/77/84/88/90/92/94/95
6	dito	10	dito	15	dito	25	125	52/70/80/85/89/93/95/96
7	dito	15	dito	15	dito	20	116	63/80/88/93/96/98/99/100
8	dito	20	dito	15	dito	15	110	54/73/81/86/90/92/94/96
9	dito	25	dito	15	dito	10	115	48/66/74/78/82/84/86/87
10	dito	30	dito	15	dito	5	104	31/43/49/54/57/59/61/63
11	dito	10	dito	20	dito	20	65	38/55/66/73/78/82/85/87
12	dito	15	dito	20	dito	15	67	32/46/56/62/67/71/74/76

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	Düsen- temp. %	Freisetzungprofil (% nach 1 bis 8 h)
13	dito	20 dito	20 dito	10 88	28/39/46/51/54/57/59/61
14	dito	25 dito	20 dito	5 87	21/28/32/36/38/39/41/42
15	dito	10 dito	25 dito	15 65	29/43/51/57/61/64/67/79
16	dito	15 dito	25 dito	10 61	23/33/40/45/48/50/52/55
17	dito	20 dito	25 dito	5 59	17/23/27/30/33/34/35/38
18	dito	10 dito	30 dito	10 58	23/34/41/46/50/53/55/57
19	dito	15 dito	30 dito	5 59	22/32/39/43/56/48/49/51
20	dito	10 dito	35 dito	5 53	16/22/26/29/31/32/34/36
21	dito	10 handelsübliche höherketttige Partialglyceride	Klucel EF	20 90	36/49/56/61/65/68/71/73
22	dito	15 dito	20 dito	15 88	34/45/51/55/58/60/63/65
23	dito	20 dito	20 dito	10 88	31/39/44/47/49/51/53/55
24	dito	25 dito	20 dito	5 84	22/26/28/30/31/32/33/33
25	Avicel PH 101	20 dito	Klucel HF	10 118	69/88/96/100
26	Ethylcellulose TYP NF 100	10 dito	20 dito	20 109	39/56/65/71/76/79/82/84
27	dito	15 dito	20 dito	15 110	24/37/46/52/60/62/64
28	dito	20 dito	20 dito	10 110	20/27/32/34/37/38/40/41
29	dito	25 dito	20 dito	5 110	15/20/22/23/24/25/26/28

Bsp.-Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	Düsentemp.	Freisetzungprofil (% nach 1 bis 8 h)
30	Ethylcellulose Typ NF 7	20 Polyglyceryl-3-Distearat	20 dito	10 100	48/68/77/83/87/90/92/93
31	dito	10 Glycerin-behenat	20 dito	20 100	33/54/67/76/83/87/92/94
32	dito	15 dito	20 dito	15 100	32/50/63/72/78/82/86/89
33	dito	20 dito	20 dito	10 103	34/49/58/65/69/73/76/78
34	dito	25 dito	20 dito	5 103	29/40/47/52/56/59/62/63
35	dito	20 Polyglycerin-palmitostearat	20 dito	10 100	65/80/89/94/96/97/100/100
36	dito	25 Polyglycolisier-tes natürliches Wachs	20 dito	5 98	53/68/77/83/86/89/91/93
37	dito	10 Hydriertes Ricinusöl	20 dito	15 80	33/54/66/75/80/83/86/88
38	dito	20 dito	20 dito	10 85	30/47/59/67/73/76/79/82
39	dito	25 dito	20 dito	5 90	30/44/56/63/68/71/74/75
40	Ethocel N7	10 Precirol Ato5	Klucel HF	20 85	0/28/41/49/55/60/65/68/70
41	dito	15 dito	20 dito	15 80	0/27/41/49/56/61/65/69/72
42	dito	20 dito	20 dito	10 80	0/27/42/52/59/65/70/74/77
43	dito	25 dito	20 dito	5 80	0/24/36/44/49/54/58/62/65
44	dito	10 dito	Klucel EF	20 80	0/53/74/85/92/95/98/100/100
45	dito	15 dito	20 dito	15 85	0/45/61/72/79/85/89/92/93

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	%	Düsentemp. [°C]	Freisetzungprofil (% nach 1 bis 8 h)
46	dito	20 dito	20 dito	10	85	0/26/35/42/47/51/54/58/61
47	dito	25 dito	20 dito	5	80	0/17/23/27/30/32/34/36/38
48	dito	15 dito	25 Klucel HF	10	60	0/14/19/23/26/28/31/33/35
49	dito	20 dito	25 dito	5	60	0/15/20/22/25/28/29/32/34
50	Ethocel N7	15 Precirol At05	30 dito	5	60	0/9/13/15/17/19/21/23/25
51	Ethocel NF100	10 dito	20 Klucel EF	20	80	0/27/42/51/58/65/68/74/77
52	dito	15 dito	20 dito	15	89	0/18/27/32/36/41/43/47/50
53	dito	20 dito	20 dito	10	100	0/12/17/20/22/24/25/27/28
54	dito	25 dito	20 dito	5	115	0/6/8/9/10/11/11/12/12
55	dito	10 dito	25 dito	15	88	0/17/27/33/38/41/45/45/50/51
56	dito	15 dito	25 dito	10	95	0/11/16/20/23/25/27/30/31
57	dito	20 dito	25 dito	5	100	0/7/10/11/13/14/15/16/16
58	Ethocel N7	10 hydriertes Ricinusöl	20 dito	20	105	0/52/76/88/93/95/97/98/99
59	dito	15 dito	20 dito	15	90	0/40/56/65/73/79/83/88/89
60	dito	20 dito	20 dito	10	87	0/27/39/48/54/59/64/69/72
61	dito	25 dito	20 dito	5	85	0/14/20/24/28/32/35/38/41
62	Ethocel NF100	10 dito	20 dito	20	99	0/39/59/74/82/90/93/97/100
63	dito	15 dito	20 dito	15	100	0/23/37/47/54/61/67/72/75

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b) %	lipophile Komponente c) %	Gelbildner d) %	Düsentemp. [°C]	Freisetzungaprofil (% nach 1 bis 8 h)
64	dito	20	dito	20	110 0/13/18/24/29/32/35/38/40
65	dito	25	dito	20	117 0/8/10/13/15/16/17/18/19

Ethocel® = Ethylcellulose der Firma Dow, USA

Precirol® Ato5 = höherketiges Partialglycerid der Fa. Gattefossé, Frankreich

Klucel® = Hydroxypropylcellulose der Firma Hercules, USA

Avicel = Mikrokristalline Cellulose der Firma FMC, USA

Tabelle II
 Beispiele zur Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Formen

Bsp. Nr.	Freisetzung (% in 1 bis 8 h) der Formen nach Lagerung (1 Monat bei 50°C)	Freisetzung (% nach 1 bis 8 h) der Formen nach Lagerung (1 Monat bei 30°C 75% rel. Feuchte)
21	26/46/58/65/71/74/77/80	25/37/45/51/56/60/63/65
22	28/42/52/58/63/67/71/73	29/38/44/48/51/54/56/58
23	21/32/39/44/48/51/53/55	26/34/41/43/45/47/48
24	15/20/23/25/27/29/31/32	22/27/29/30/31/32/33/34
33	29/50/63/72/77/81/84/86	34/48/58/64/70/72/75/77
34	28/45/55/61/67/70/74/76	27/37/43/47/50/53/56/57
37	27/44/56/64/70/76/78/80	26/40/50/58/63/67/71/74
38	27/45/58/67/74/77/81/83	28/43/55/64/69/73/76/78
39	28/48/61/70/75/78/81/83	27/40/50/57/61/64/67/69

Tabelle III

Vergleichsversuche zur unvollständigen Freisetzung aus inert-hydrophober Matrix ohne Gelbildner

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer	lipophile Komponente %	Düsentemp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
2	Galloamid-Hydrochlorid	50 Ethylicellulose Typ NF7	Precirol Ato5	15 107	18/22/25/27/29/30/31/32
3	dito	50 dito	35 dito	20 87	15/19/21/22/23/24/25/25
4	dito	50 dito	30 dito	25 74	17/21/25/27/29/30/31/32
5	dito	50 dito	25 dito	30 56	19/26/32/35/37/38/40/40
6	dito	50 dito	20 dito	35 57	15/21/26/29/30/31/33/33
7	dito	50 dito	15 hydriertes Ricinusöl	20 95	19/28/35/41/45/48/51/53
8	dito	50 Ethylicellulose Typ NF100	30 Precirol Ato5	20 112	16/20/22/24/25/26/27
9	dito	50 Ethylicellulose Typ NF7	30 Glycerinbehenat	20 103	25/33/37/40/42/44/46/47
10	Theophyllin	50 dito	30 Precirol Ato5	20 80	11/14/16/17/18/19/20/21
11	dito	50 Ethylicellulose Typ NF100	dito	20 125	3/4/4/5/5/5/5/6
12	dito	25 dito	25	25 100	6/7/9/10/10/11/11

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer	lipophile Komponente	%	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungssprofil (% nach 1 bis 8 h)
13	dito	50 dito	30 hydriertes Ricinusöl	20	140	2/3/3/4/4/4/4
14	dito	50 Ethylcellulose Typ NF7	30 dito	20	95	4/5/5/6/7/7/7/8

Tabelle IV

Vergleichsversuche zur Lagerstabilität (gemäß EP-B 0 024 596)

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer	lipophile Komponente	Nicht hydrophiles Polymer II	Freisetzungssprofil (% nach 1 bis 8 h)	
					A Original nach Her- stellung	B Lagerung 1 Monat bei 50°C
1	Gallopamil Hydro- chlorid	50 Ethylcellulose Typ NF7	10 Precirol At05	20 Vinylpyrrolidon- Vinylacetat-Copolymer (Kollidon® VA64)	20 A B	45/60/67/72/76/78/81/83 52/69/76/81/84/86/88/90
2	dito	50 dito	15 dito	20 dito	15 A B	35/47/52/56/60/63/66/68 41/62/72/76/79/81/83/84
3	dito	50 dito	20 dito	20 dito	10 A B	27/35/39/42/44/45/47/48 28/44/54/61/67/70/73/75
4	dito	50 dito	25	20 dito	5 A B	22/28/31/33/34/35/36/36 14/24/32/38/43/47/51/54

Patentansprüche

1. Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus
 - a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen Verbindung,
 - b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren,
 - c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente als Weichmacher für das Polymer b),
 - d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners,
 - e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.
2. Retard-Matrixpellets nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch folgende Konzentrationen der Komponenten:
 - a) 1 bis 75 Gew.-%,
 - b) 10 bis 40 Gew.-%,
 - c) 10 bis 35 Gew.-%,
 - d) 5 bis 25 Gew.-%,
 - e) 0 bis 40 Gew.-%.
3. Retard-Matrixpellets nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der größte Durchmesser 0,8 bis 2 mm beträgt.
4. Retard-Matrixpellets nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff (a) pharmazeutischer Natur ist.
5. Kontinuierliches, einstufiges Verfahren zur Herstellung von Retard-Matrixpellets nach einem der Ansprüche 1 bis 4 durch Extrusion der geschmolzenen Mischung der Komponenten bei 50 bis 200° und kontinuierliche Formgebung.

22

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei 50 bis 180°C extrudiert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei 60 bis 150°C extrudiert wird.
- 5
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Formgebung durch Heißabschlag erfolgt.

10

15

20

25

30

35

40

45

Retard-Matrixpellets und Verfahren zu ihrer Herstellung

Zusammenfassung

5

Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus

10 a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen Verbindung,

b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren,

15 c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente als Weichmacher für das Polymer b),

d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners,

20

e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/01236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 December 1986 cited in the application see the whole document ---	1-8
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2 June 1993 see the whole document ---	1-8
A	WO,A,93 07859 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 29 April 1993 see page 9; example 2 ---	1-8
A	EP,A,0 095 123 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 30 November 1983 see the whole document ---	1-8
		-/--

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 1995

Date of mailing of the international search report

21.08.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 95 1236
--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL&PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 39, no. 2, February 1991 TOKYO (JP), pages 465-467, H. YUASA ET AL. 'application of the solid dispersion method to controlled release of medicine. I. controlled release of water soluble medicine by using solid dispersion' see the whole document ---</p>	1-8
A	<p>EP,A,0 388 954 (FMC CORPORATION) 26 September 1990 see page 6 - page 7; example 7 -----</p>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/01236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-204596	10-12-86	FR-A-	2581541	14-11-86
		AU-B-	579012	10-11-88
		AU-A-	5722486	13-11-86
		CA-A-	1266841	20-03-90
		JP-A-	61260029	18-11-86
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-544144	02-06-93	DE-A-	4138513	27-05-93
		AT-T-	123649	15-06-95
		CA-A-	2082573	24-05-93
		DE-D-	59202537	20-07-95
		JP-A-	5194197	03-08-93
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9307859	29-04-93	NONE		
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-95123	30-11-83	US-A-	4421736	20-12-83
		AU-B-	550992	10-04-86
		AU-A-	1461783	24-11-83
		JP-A-	58210008	07-12-83
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-388954	26-09-90	CA-A-	2012853	23-09-90
		US-A-	5326572	05-07-94
-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales A' Zeichen
PCT/EP 95/01236

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK.

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10.Dezember 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-8
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2.Juni 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	WO,A,93 07859 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 29.April 1993 siehe Seite 9; Beispiel 2 ---	1-8
A	EP,A,0 095 123 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 30.November 1983 siehe das ganze Dokument ---	1-8
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

9.August 1995

21.08.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales A	zeichen
PCT/EP 95/01236	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>CHEMICAL&PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 39, Nr. 2, Februar 1991 TOKYO (JP), Seiten 465-467, H. YUASA ET AL. 'application of the solid dispersion method to controlled release of medicine. I. controlled release of water soluble medicine by using solid dispersion' siehe das ganze Dokument ---</p>	1-8
A	<p>EP,A,0 388 954 (FMC CORPORATION) 26.September 1990 siehe Seite 6 - Seite 7; Beispiel 7 -----</p>	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Zeichen	PCT/EP 95/01236
----------------------------	-----------------

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-204596	10-12-86	FR-A-	2581541	14-11-86
		AU-B-	579012	10-11-88
		AU-A-	5722486	13-11-86
		CA-A-	1266841	20-03-90
		JP-A-	61260029	18-11-86
EP-A-544144	02-06-93	DE-A-	4138513	27-05-93
		AT-T-	123649	15-06-95
		CA-A-	2082573	24-05-93
		DE-D-	59202537	20-07-95
		JP-A-	5194197	03-08-93
WO-A-9307859	29-04-93	KEINE		
EP-A-95123	30-11-83	US-A-	4421736	20-12-83
		AU-B-	550992	10-04-86
		AU-A-	1461783	24-11-83
		JP-A-	58210008	07-12-83
EP-A-388954	26-09-90	CA-A-	2012853	23-09-90
		US-A-	5326572	05-07-94



US006290990B1

(12) **United States Patent**
Grabowski et al.

(10) **Patent No.:** US 6,290,990 B1
(45) **Date of Patent:** *Sep. 18, 2001

(54) **SLOW-RELEASE MATRIX PELLETS AND THE PRODUCTION THEREOF**(75) Inventors: **Sven Grabowski**, Ludwigshafen; **Joerg Rosenberg**, Ellerstadt; **Axel Sanner**, Frankenthal, all of (DE)(73) Assignee: **BASF Aktiengesellschaft**, Ludwigshafen (DE)

(*) Notice: This patent issued on a continued prosecution application filed under 37 CFR 1.53(d), and is subject to the twenty year patent term provisions of 35 U.S.C. 154(a)(2).

Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **08/727,666**(22) PCT Filed: **Apr. 15, 1995**(86) PCT No.: **PCT/EP95/01236**§ 371 Date: **Oct. 17, 1996**§ 102(e) Date: **Oct. 17, 1996**(87) PCT Pub. No.: **WO95/28147**PCT Pub. Date: **Oct. 26, 1995**(30) **Foreign Application Priority Data**

Apr. 18, 1994 (DE) 44 13 350

(51) **Int. Cl.**⁷ A61K 9/16; A61K 47/38(52) **U.S. Cl.** 424/499; 424/457; 424/458;
424/468(58) **Field of Search** 424/484, 457,
424/458, 468, 499, 488; 514/952, 781(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,432,592	3/1969	Speiser	424/19
4,801,460	1/1989	Goertz et al.	424/465
4,880,585	11/1989	Klimesch et al.	264/141
4,983,399 *	1/1991	Maish .	
5,552,159	9/1996	Mueller et al.	4124/464

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

095 123	11/1983	(EP) .
204 596	12/1986	(EP) .
388 954	9/1990	(EP) .
93/07859	4/1993	(WO) .

* cited by examiner

Primary Examiner—Edward J. Webman

(74) Attorney, Agent, or Firm—Keil & Weinkauf

(57) **ABSTRACT**

Slow-release matrix pellets with a spherical or lenticular shape and uniform maximum diameters in the range from 0.5 to 4 mm, composed of

- a) 0.1–87% by weight of at least one biologically active compound,
- b) 5–50% by weight of at least one water-insoluble polymer,
- c) 5–45% by weight of at least one lipophilic component as plasticizer for polymer b),
- d) 3–40% by weight of a natural or semisynthetic gel former,
- e) 0–50% by weight of one or more conventional formulation aids.

9 Claims, No Drawings

SLOW-RELEASE MATRIX PELLETS AND THE PRODUCTION THEREOF

The present invention relates to a solid, preferably pharmaceutical, slow-release form (pellets) in which the active substance is embedded in a mixture of a water-insoluble polymer, a lipid and a gel-forming polymer which in water forms a highly viscous colloidal solution or at least swells. Production takes place in a one-stage continuous process by melt extrusion and, preferably hot-cut shaping.

PRIOR ART

Matrix substances suitable for melt extrusion and slowing of release are polymers and lipids which can be plasticized by pressure and temperature. Speiser et al. describe in Pharm. Acta Helv. 46 (1971) 31 the use of epoxy/amino resins which are soluble in gastric fluid and vinyl acetate/crotonic acid copolymers which are soluble in intestinal fluid for injection-molded drug forms (cf. in this connection what is said about U.S. Pat. No. 3,432,592). Hüttenrauch and Schmeiss investigated the release of model active substances from a polyethylene matrix produced by ram extrusion (Pharmazie 30 (1975) 229, 536). Mank et al. describe in Pharmazie 44 (1989) 773 and ibid. 45 (1990) 592 the release of active substance from insoluble thermoplastic matrices. These methods do not allow the slowing of release to be adjusted freely, and the active substance is not completely released in particular from the polyethylene matrices. In addition, this process has the disadvantages of injection molding such as long residence time at high temperature and large material losses due to the feed channels whose contents must not be reused. In addition, the tooling costs are extremely high relative to the production rate.

N. A. El Gindy et al. describe in Acta Pharm. Technol. 33 (1987) 208–211 the production of tablets by melting mixtures of active substances with water-soluble (polyethylene glycols and polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymers) and insoluble polymers and subsequently compressing. Release from these forms is more or less rapid because of the choice of polymers. Production is by a batchwise process.

N. Follonier et al. report in Capsule News 1 (1991) 2 and in the Abstract of the 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, France, Jun. 2–4, 1992, on the production of sustained release pellets by melt extrusion from a single-screw extruder. The solidified extrudate was comminuted in a pelletizer. Water-insoluble polymers were used as matrix. Besides the size of the pellets, various additives were investigated to control release of the active substance. The polymer basis was principally an ethylene/vinyl acetate copolymer. However, it was not possible to achieve release by zero order kinetics of the active substance from these forms.

U.S. Pat. No. 3,432,592 describes the injection molding of polymer melts containing active substances. The polymers used therein are said to be at least partially soluble in the digestive fluids. The soluble polymer mainly described is a complex condensation product of an amino diol and an epoxide, which is not customary in the drugs sector. Slowing of release is achieved by also using thermoplastics of low solubility in digestive fluids. The polymer combinations indicated therein are unsuitable for slowing the release from pellets of active substances which are readily soluble in water because the surface area/volume ratio is unfavorable. In general it is difficult to control the slowing of release by this procedure, and when release is greatly slowed part of the

active substance remains undissolved in the pellets (release of active substance obeys the \sqrt{t} law; see T. Higuchi, J. Pharm. Sci. 52 (1963) 1145–1149). Release by zero order kinetics is not possible (cf. Table I).

EP-A 240 904 and EP-A 240 906 disclose the extrusion of polymer melts, preferably of vinylpyrrolidone copolymers, which contain active substances. There is no mention therein of the adjustment of a particular profile of active substance release by means of polymer mixtures. In addition, it has emerged that the storage stability of the products produced in this way is in many cases low, and the release-slowing effect diminishes with time.

EP-B 204 596 describes the production of pellets by embedding an active substance in a matrix composed of the following components: at least one non-hydrophilic polymer and either a mixture of at least two lipid substances, of which one has polymer-dissolving or -gelling properties and the other has lubricant properties, or one lipid substance which combines the two stated properties, with or without one or more additives selected from extenders and antistatic agents. Serious disadvantages: with higher amounts (above about 20%) of non-hydrophilic polymer the release takes place too quickly for a slow-release product, and with smaller amounts the release changes greatly on storage and is incomplete.

It is an object of the present invention to produce pellets, preferably for pharmaceutical purposes, from which the active substance is released with an adjustable release profile, i.e. as slow as required, but completely. The intention was to achieve this aim by matrix pellets, i.e. without release-slowing film coatings applied to the pellet core.

It is another object of the present invention, besides controlling the release of active substance by the composition of the matrix (matrix slow-release pellets), to develop a technique for simple and low-cost production of these pellets. It was intended that this take place in a continuous and one-stage process without previous mixing or pregranulation of the components and without final spherization or similar shaping/rounding of the pellets after the production process.

ACHIEVEMENT

We have found that this object is achieved in a simple manner by melt extrusion of certain polymer matrices which contain active substances and subsequent continuous shaping to produce slow-release pellets with high active substance content, even of active substances which are very readily soluble in water, it being possible to achieve release profiles which can be adjusted over wide ranges solely by the composition of the polymer matrix without diffusion-controlling polymer coatings and which have high storage stability.

The basic principle of the polymer matrix according to the invention is a matrix which is plasticized by suitable lipophilic substances and is composed of a polymer which is insoluble in water and gastrointestinal fluids. In contrast to the prior art cited above, it is now possible to adjust the release profile freely over wide ranges if the matrix of insoluble polymer and lipophilic component additionally incorporates a gel former, i.e. a polymer which in water forms a highly viscous solution (hydrocolloid) or at least swells. With the prior art matrices, although the release of the active substance is controlled by the concentration of insoluble polymer, there is a risk that the administration form will disintegrate if the amount of polymer is too low, but the release of active substance may be incomplete if the

amount of polymer is too large, since portions of the active substance are completely entrapped and unavailable. The addition, according to the invention, of gel former breaks up the release-slowing matrix by swelling of this polymer, and the active substance can be completely released (cf. Tab. I).

The polymer matrix according to the invention for matrix slow-release pellets is a novel combination of inert, lipophilic and hydrophilic thermoplastic matrix.

The invention therefore relates to a solid pharmaceutical slow-release form (matrix pellets) produced in a single-stage process by melt extrusion in an extruder, preferably a twin-screw extruder or a single-screw extruder with mixing section, at 50–200° C. with continuous (preferably hot-cut) shaping of a mixture of the following composition:

- a) at least one biologically active compound (“active substance”; preferably in human or veterinary medicine, but also vitamins and systemic insecticides, fungicides and herbicides) in an amount of 0.1–87, preferably 1–75, in particular 45–75, % by weight,
- b) at least one natural, semisynthetic or synthetic polymer which is insoluble in water and gastrointestinal fluids, in an amount of 5–50, preferably 10–40, % by weight,
- c) 5–45, preferably 10–35, % by weight of at least one water-insoluble lipophilic component with plasticizer properties for polymer b) and lubricant properties,
- d) 3–40, preferably 5–25, % by weight of at least one natural or semisynthetic hydrophilic polymer which in water or gastrointestinal fluids forms highly viscous colloidal solutions or gels or at least swells (abbreviated to “gel former” herein), and
- e) 0–50, preferably 0–40, % by weight of one or more conventional formulation auxiliaries.

The percentage data in each case are based on the total weight of the pellets.

Solid pharmaceutical slow-release forms for the purpose of the invention are, for example, granules, preferably pellets, with delayed release of active substance. The resulting shaped articles can also be subsequently milled to a powder and used in this form (e.g. in hard gelatin capsules). Subsequent coating of the shaped articles with flavor-masking film coatings as in the prior art (e.g. with polyacrylates, cellulose esters such as hydroxypropylmethylcellulose phthalates and cellulose ethers such as ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylcellulose) is not precluded but is as a general rule unnecessary.

The pellets can in many cases be compressed to tablets. This compression is suitable, inter alia, in cases where the dose of active substance is high and thus the resulting drug forms would be undesirably large. It is possible by controlling the tabletting conditions (in particular the pressure) for individual pellets to disintegrate in some circumstances, so that the release of active substance does not have to be essentially different from analogous pellets which have been packed (loosely) in capsules. Compression to tablets leads to a reduction in volume of the drug form, which may be advantageous in some cases. It is furthermore possible, by adding osmotically active agents (e.g. inorganic salts), to obtain pellets which can be used as osmotically active swelling layer (cf. WO 92/04011) in order to bring about the release of active substance, e.g. from tablets (after compression) or capsules, by an osmosis principle.

Pharmaceutical active substances a) for the purpose of the invention mean all substances with a pharmaceutical action and minimal side effects as long as they do not decompose under the processing conditions. The amount of active

substance per dose unit and the concentration can vary within wide limits depending on the activity and desired rate of release. The only condition is that they are such to achieve the desired action. Thus, the active substance concentration can be in the range from 0.1 to 87, preferably 1 to 80, in particular 45 to 75, % by weight. Active substances for the purpose of the invention are also, as mentioned, other biologically active compounds. Those preferred are betamethasone, thiocotic acid, sotalol, salbutamol, norfenefrine, silymarin, dihydroergotamine, buflomedil, etofibrate, indomethacin, oxazepam, beta-acetyldigoxin, piroxicam, haloperidol, ISMN, amitriptyline, diclofenac, nifedipine, verapamil, pyritinol, nitrendipine, doxycycline, bromhexine, methylprednisolone, clonidine, fenofibrate, 10 allopurinol, pirenzepine, levothyroxine, tamoxifen, metildigoxin, o-(beta-hydroxyethyl)rutoside, propicillin, aciclovir mononitrate, paracetamol, naftidrofuryl, pentoxyfylline, propafenone, acebutolol, L-thyroxine, tramadol, bromocriptine, loperamide, ketotifen, fenoterol, 15 Ca dobesilate, propranolol, minocycline, nicergoline, ambroxol, metoprolol, beta-sitosterol, enalapril hydrogen maleate, bezafibrate, ISDN, gallopamil, xanthinol nicotinate, digitoxin, flunitrazepam, bencyclane, dexamphenol, pindolol, lorazepam, diltiazem, piracetam, 20 phenoxymethylpenicillin, furosemide, bromazepam, flunarizine, erythromycin, metoclopramide, acetaminophen, ranitidine, biperiden, metamizole, doxepin, dipotassium chlorazepate, tetrazepam, estramustine phosphate, terbutaline, captopril, maprotiline, prazosin, atenolol, 25 glibenclamide, cefaclor, etilefrine, cimetidine, theophylline, hydromorphone, ibuprofen, primidone, clobazam, oxaceprol, medroxyprogesterone, flecainide, Mg pyridoxal 5-phosphate glutamate, hymecromone, etofylline clofibrate, vincamine, cinnarizine, diazepam, ketoprofen, flupentixol, 30 molsidomine, glibornuride, dimetindene, melperone, soquinolol, dihydrocodeine, clemastine, glisoxepide, kallidinogenase, oxyfedrine, baclofen, carboxymethylcysteine, thioridazine, betahistine, L-tryptophan, myrtol, bromelains, prenylamine, 35 salazosulfapyridine, astemizole, sulpiride, benserazide, dibenzepin, acetylsalicylic acid, miconazole, nystatin, ketoconazole, Na picosulfate, colestyramine, gemfibrocil, rifampicin, fluorocortolone, mexiletine, amoxicillin, terfenadine, mucopolysaccharide polysulfates, triazolam, mianserin, tiaprofenic acid, amezinium metilsulfate, mefloquine, probucol, quinidine, carbamazepine, Mg L-aspartate, penbutolol, piretanide, amitriptyline, cyproterone, Na valproate, mebeverine, bisacodyl, 5-aminosalicylic acid, dihydralazine, magaldrate, 40 phenprocoumon, amantadine, naproxen, carteolol, famotidine, methyldopa, auranofin, estriol, nadolol, levomepromazine, doxorubicin, meclofenoxate, azathioprine, flutamide, norfloxacin, fendiline, prajmalium bitartrate, escin.

Solid solutions of the following active substances are particularly preferred: acetaminophen (=paracetamol), acetohexamide, acetyldigoxin, acetylsalicylic acid, acromycin, anipamil, benzocaine, beta-carotene, chloramphenicol, chlordiazepoxide, chlormadinone acetate, 45 chlorthiazide, cinnarizine, clonazepam, codeine, dexamethasone, diazepam, dicumarol, digitoxin, digoxin, dihydroergotamine, drotaverine, flunitrazepam, furosemide, gramicidine, griseofulvin, hexobarbital, hydrochlorothiazide, hydrocortisone, hydroflumethiazide, indomethacin, ketoprofen, lonetil, medazepam, mefruside, methandrostenolone, methylprednisolone, methylsulfadiazine (=sulfaperin), nalidixic acid, nifedipine, nitrazepam,

nitrofurantoin, nystatin, estradiol, papaverine, phenacetin, phenobarbital, phenylbutazone, phenytoin, prednisone, reserpine, spironolactone, streptomycin, sulfadimidine (=sulfamethazine), sulfamethizole, sulfamethoxazole, sulfamer, sulfaperin, sulfathiazole, sulfisoxazole, testosterone, tolazamide, tolbutamide, trimethoprim, tyrothricin.

The term "solid solutions" is familiar to the skilled worker, see Chiou and Riegelman, *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) 1281–1302. Active substances in solid solutions in polymers are present in a molecular dispersion in the matrix.

The natural, semisynthetic or synthetic polymer b) which is insoluble in water and gastrointestinal fluids can be, for example, a cellulose ether such as ethylcellulose or a cellulose ester such as cellulose diacetate, cellulose triacetate, cellulose acetate propionate and cellulose acetate butyrate. It is also possible to use insoluble polysaccharides such as chitin and chitin derivatives and microcrystalline cellulose. Examples of suitable synthetic polymers are poly(meth) acrylates, homo- and copolymers of vinyl acetate, and the like. Ethylcelluloses are preferred.

The water-insoluble lipophilic component c) with plasticizing properties for the polymer b) and lubricant properties can be, for example, a fatty alcohol such as cetyl or stearyl alcohol, a fatty acid such as stearic acid or a wax, for example ester wax based on montan wax. It is also possible to use according to the invention, for example, polyethoxylated fatty alcohols, fatty acids and vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, mono-, di- and triglycerides as well as lecithins. It is furthermore possible to use polyglycerol fatty acid esters, saturated polyethoxylated glycerides, polyethylene oxides, polypropylene oxides and block copolymers thereof, phthalic esters and acetylated monoglycerides. Mono-, di- or triglycerides or mixtures thereof and polyglycerol fatty acid esters are preferred. Lipophilic components c) with an HLB (hydrophilic/lipophilic balance) of 1–9, in particular 2–5, are preferred.

Suitable gel formers d), i.e. polymers which in water form highly viscous colloidal solutions or gels or at least swell, are, in particular, water-soluble cellulose derivatives such as alkylcelluloses, hydroxyalkylcelluloses, hydroxyalkylcelluloses, e.g. methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxybutylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose; also carboxyalkylcelluloses, carboxyalkylcelluloses, e.g. carboxymethylcellulose and its alkali metal salts; they may also be other water-soluble polysaccharides such as alginic acids and their salts (alginates), carrageenans, guar gum, xanthan gum, agar—agar, gum arabic and related gums, pectins, galactomannans, tragacanth, also water-soluble chitin derivatives such as chitosan. Water-soluble alkylcelluloses, hydroxyalkylcelluloses or hydroxyalkylcelluloses which as a 2% strength solution in water at 20° C. have a viscosity of more than 1000 cps, preferably 3500–120,000 cps, are preferred. Hydroxypropylmethylcelluloses with a degree of methylation of 1.36–1.81 and a degree of hydroxypropylation of 0.12–0.23, as well as hydroxypropylcelluloses, are very particularly preferred.

Synergistic increases in viscosity by mixing the polymeric components, for example hydroxypropylcelluloses with anionic polymers such as carboxymethylcelluloses or sodium alginate, are particularly advantageous.

"Water-soluble" means that at least 0.5, preferably at least 2, grams of the polymer form a colloidal solution in 100 grams of water at 20° C.

Also suitable as polymer component d) are hydrophilic polymers which are insoluble in water or intestinal fluids but swellable, such as crosslinked polyvinylpyrrolidone or crosslinked starches, starch derivatives such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution and crosslinked sodium carboxymethylcellulose with a low degree of substitution.

It is crucial for the suitability of a polymer as component d) that, on the one hand, it is hydrophilic and, on the other hand, it does not dissolve too rapidly in the digestive tract. On the one hand, it should permit the active substance to diffuse out of the interior of the pellets but, on the other hand, this should take place only slowly. This is why it should form a gel or a highly viscous solution with water. The choice of this component and its amount has a crucial influence on the release-slowing effect. It has emerged, surprisingly, that the abovementioned natural or semisynthetic hydrophilic gel-forming polymers ensure, in contrast to completely synthetic polymers such as PVP or vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, high storage stability (release-slowing effect is constant on storage).

Component e) can be composed of one or more auxiliaries conventional for such purposes, such as fillers, lubricants, mold release agents, plasticizers, blowing agents, stabilizers, dyes, extenders, flow regulators and mixtures thereof. Examples of fillers are inorganic fillers such as the oxides of magnesium, aluminum, silicon, titanium etc. and microcrystalline cellulose and cellulose powder, various starches and their breakdown products, (maltodextrins), lactose, mannitol and calcium diphosphate in a concentration of 0.02–50, preferably 0.20–20, % of the total weight of the pellets.

Examples of lubricants are stearates of aluminum and calcium, and talc and silicones in a concentration of 0.1–5, preferably 0.1–3, % of the total weight of the pellets.

Examples of plasticizers comprise low molecular weight poly(alkylene oxides) such as poly(ethylene glycols), poly(propylene glycols), poly(ethylene/propylene glycols); organic plasticizers with a low molecular weight, such as glycerol, pentaerythritol, glycerol monoacetate, diacetate or triacetate, propylene glycol, sorbitol, sodium diethyl sulfosuccinate, added in concentrations of 0.5–15, preferably 0.5–5, % of the total weight of the pellets.

Examples of dyes are known azo dyes, organic and inorganic pigments, or coloring matter of natural origin. Inorganic pigments are preferred and are present in concentrations of 0.001–10, preferably 0.5–3, % of the total weight of the pellets.

Auxiliaries also mean for the purpose of the invention substances for producing a solid solution containing the pharmaceutical active substance. Examples of these auxiliaries are sugars and sugar alcohols such as mannitol, sorbitol, xylitol, also urea, pentaerythritol and pentaerythritol tetraacetate, polymers such as polyethylene oxides and polypropylene oxides and block copolymers thereof (poloxamers), phosphatides such as lecithin, homo- and copolymers of vinylpyrrolidone, surfactants such as polyoxyethylene 40 stearate and citric and succinic acids, bile acids, sterols and others, as indicated, for example, in J. L. Ford, *Pharm. Acta Helv.* 61 (1986) 69–88.

Also regarded as pharmaceutical auxiliaries are bases or acids added to control the solubility of an active substance (see, for example, K. Thoma et al., *Pharm. Ind.* 51 (1989) 98–101).

The active substance or substances can be mixed with the polymeric binders and, where appropriate, other conventional pharmaceutical additives before or after the melting of

the polymeric binder by conventional industrial processes. The mixing preferably takes place in an extruder, preferably in a twin-screw extruder or a single-screw extruder with a mixing section.

The mixture of polymeric binders should, in the complete mixture of all the components, soften or melt in the range from 50 to 200, preferably 50 to 180, in particular 60 to 150, ° C. so that the composition can be extruded.

The melts contain no solvent. This means that no water and no organic solvent is added.

The shaping takes place by melt extrusion at 50–200, preferably 50–180, in particular 60–150, ° C. and subsequent continuous forming to tablets, for example as described in EP-A 240 906 by passing the extrudate between two rolls driven in opposite directions with mutually opposing recesses, whose design determines the shape of the tablets, in the surface of the rolls. Cold-cut shaping is also suitable.

Hot-cut shaping is preferred. This entails the extrudates being comminuted immediately after emerging from the die arrangement on the extruder by, for example, rotating knives or another suitable arrangement, expediently into pieces whose length approximately equals the diameter of the extrudate. These cut-off melt particles cool in the stream of air or gas to such an extent that the surface is non-tacky on contact with other particles or a vessel wall but, on the other hand, the particles are still sufficiently plastic to assume a spherical shape owing to impacts, e.g. with the wall of a connected cyclone. This produces in a straightforward manner substantially spherical or lenticular particles with diameters of 0.5–4, preferably 0.8–2, mm. The preferred smaller particles are primarily suitable for filling capsules.

The invention makes it possible to produce, in a simple and environmentally friendly manner (without solvent), slow-release matrix pellets which release the active substance in a manner which can be controlled within wide limits. The release of active substance is delayed without application of a controlling film coating, which would have to be applied from organic solvents or aqueous dispersions and would require a drying step. The release of active substance takes place under erosion and diffusion control. The invention makes it possible to achieve pH-independent release of active substance too. The forms according to the invention are suitable for active substances with very different dissolving properties. The release-slowing effect can be adjusted extremely strictly even with small slow-release forms. The process makes it possible to produce solid solutions of the active substances in the matrix polymer by

melt technology without using organic solvents. Solid solutions are distinguished by improved bioavailability. The process is very economic because it is continuous, and it is thus superior to traditional pelleting processes. The pellets according to the invention can have a high content of active substance. The variation in release of active substance is small and excellently reproducible because of the high homogeneity of the compositions. The kinetics of the release of active substance remain surprisingly stable (max 20% absolute difference in release, cf. Table II) even on storage under extreme climatic conditions (storage for at least 1 month at 50° C. or at 30° C. and 75% relative humidity).

The advantages of the extrusion process compared with other techniques such as granulation and tabletting are that the technology is simple, solvents are avoided, the number and amount of auxiliaries are minimized, it is possible to produce solid solutions, and there is no possibility of the mixing of the components, in other words the individual slow-release forms have a reliably uniform composition throughout manufacture. There are also the advantages of a continuous process with high throughput and low material losses.

EXAMPLES

The parts by weight indicated in the table of active substance, polymers and lipophilic component and other auxiliaries were either premixed or introduced via separate weigh feeders directly into the feed section of a twin-screw extruder (Werner & Pfleiderer, ZSK 30). Melt extrusion took place with a product throughput of about 3–4 kg/h. The temperatures of the individual zones (sections) of the extruder were 30/150/100/100° C., the temperature of the heated die strip being indicated separately in the table. The die strip had 7 boreholes each 1 mm in diameter. The extrudates emerging through the heated die strip were pelleted by air-cooled hot-cut shaping using a granulator.

The release of active substance was measured by the USP XXI paddle method. This in vitro test method is used to determine the rate of dissolution of shaped articles containing active substances, e.g. tablets.

This was done by maintaining 900 ml of a phosphate buffer of pH 6.8 at 37° C. in a 1 l vessel with round bottom. A suitable amount of pellets (about 300 mg) 1.25–1.60 mm in size was weighed in. The percentage release of active substance from the pellets was determined in this USP XXI no-change test by UV spectroscopy after 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 hours with the paddle rotating at 100 rpm.

TABLE I

The active substance used in each of Examples 1 to 39 was 50% by weight gallopamil hydrochloride and in each of Examples 40 to 65 was 50% by weight theophylline.

Example No.	Insoluble polymer b)	Lipophilic component c)	Gel former d)	Die temp. [° C.]	Release profile (% after 1 to 8 h)
1	Ethocel ® N 7	15	Precirol ® Ato 5	10	Klucel ® HF 25 120 53/71/81/87/90/93/95/96
2	"	20	"	10	" 20 122 59/76/85/90/93/94/95/97
3	"	25	"	10	" 15 122 59/76/85/90/93/94/96/96
4	"	30	"	10	" 10 125 62/79/87/92/94/96/97/97
5	"	35	"	10	" 5 124 63/77/84/88/90/92/94/95
6	"	10	"	15	" 25 125 52/70/80/85/89/93/95/96
7	"	15	"	15	" 20 116 63/80/88/93/96/98/99/100
8	"	20	"	15	" 15 110 54/73/81/86/90/92/94/96
9	"	25	"	15	" 10 115 48/66/74/78/82/84/86/87
10	"	30	"	15	" 5 104 31/43/49/54/57/59/61/63
11	"	10	"	20	" 65 38/55/66/73/78/82/85/87

TABLE I-continued

Example No.	Insoluble polymer b)	%	Lipophilic component c)	%	Gel former d)	%	Die temp. [° C.] Release profile (% after 1 to 8 h)	
12	"	15	"	20	"	15	67	32/46/56/62/67/71/74/76
13	"	20	"	20	"	10	88	28/39/46/51/54/57/59/61
14	"	25	"	20	"	5	87	21/28/32/36/38/39/41/42
15	"	10	"	25	"	15	65	29/43/51/57/61/64/67/79
16	"	15	"	25	"	10	61	23/33/40/45/48/50/52/55
17	"	20	"	25	"	5	59	17/23/27/30/33/34/35/38
18	"	10	"	30	"	10	58	23/34/41/46/50/53/55/57
19	"	15	"	30	"	5	59	22/32/39/43/56/48/49/51
20	"	10	"	35	"	5	53	16/22/26/29/31/32/34/36
21	"	10	commercial long-chain partial glycerides	20	Klucel EF	20	90	36/49/56/61/65/68/71/73
22	"	15	commercial long-chain partial glycerides	20	"	15	88	34/45/51/55/58/60/63/65
23	"	20	commercial long-chain partial glycerides	20	"	10	88	31/39/44/47/49/51/53/55
24	"	25	commercial long-chain partial glycerides	20	"	5	64	22/26/28/30/31/32/33/33
25	Avicel PH 101	20	commercial long-chain partial glycerides	20	Klucel HF	10	118	69/88/96/100
26	Ethylcellulose Type NF 100	10	commercial long-chain partial glycerides	20	"	20	109	39/56/65/71/76/79/82/84
27	Ethylcellulose Type NF 100	15	commercial long-chain partial glycerides	20	"	15	110	24/37/46/52/60/62/64
28	Ethylcellulose Type NF 100	20	commercial long-chain partial glycerides	20	"	10	110	20/27/32/34/37/38/40/41
29	Ethylcellulose Type NF 100	25	commercial long-chain partial glycerides	20	"	5	110	15/20/22/23/24/25/26/28
30	Ethylcellulose Type NF 7	20	Polyglycerol 3-distearate	20	"	10	100	48/68/77/83/87/90/92/93
31	Ethylcellulose Type NF 7	10	Glycerol behenate	20	"	20	100	33/54/67/76/83/87/92/94
32	Ethylcellulose Type NF 7	15	Glycerol behenate	20	"	15	100	32/50/63/72/78/82/86/89
33	Ethylcellulose Type NF 7	20	Glycerol behenate	20	"	10	103	34/49/58/65/69/73/76/78
34	Ethylcellulose Type NF 7	25	Glycerol behenate	20	"	5	103	29/40/47/52/56/59/62/63
35	Ethylcellulose Type NF 7	20	Polyglycerol palmitostearate	20	"	10	100	65/80/89/94/96/97/100/100
36	Ethylcellulose Type NF 7	25	Polyglycerized natural wax	20	"	5	98	53/68/77/83/86/89/91/93
37	Ethylcellulose Type NF 7	10	Hydrogenated castor oil	20	"	15	80	33/54/66/75/80/83/86/88
38	Ethylcellulose Type NF 7	26	Hydrogenated castor oil	20	"	10	85	30/47/59/67/73/76/79/82
39	Ethylcellulose Type NF 7	25	Hydrogenated castor oil	20	"	5	90	30/44/56/63/68/71/74/75
40	Ethocel N7	10	Precirol Ato5	20	Klucel HF	20	85	0/28/41/49/55/60/65/68/70
41	"	15	"	20	"	15	80	0/27/41/49/56/61/65/69/72
42	"	20	"	20	"	10	80	0/27/42/52/59/65/70/74/77
43	"	25	"	20	"	5	80	0/24/36/44/49/54/58/62/65
44	"	10	"	20	Klucel EF	20	80	0/53/74/85/92/95/98/100/100
45	"	15	"	20	"	15	85	0/45/61/72/79/85/89/92/93
46	"	20	"	20	"	10	85	0/26/35/42/47/51/54/58/61
47	"	25	"	20	"	5	80	0/17/23/27/30/32/34/36/38
48	"	15	"	25	Klucel HF	10	60	0/14/19/23/26/28/31/33/35
49	"	20	"	25	"	5	60	0/15/20/22/25/26/29/32/34
50	Ethocel N7	15	Precirol Ato5	30	"	5	60	0/9/13/15/17/19/21/23/25
51	Ethocel NF100	10	"	20	Klucel EF	20	80	0/27/42/51/58/65/68/74/77
52	"	15	"	20	"	15	89	0/18/27/32/36/41/43/47/50
53	"	20	"	20	"	10	100	0/12/17/20/22/24/25/27/28
54	"	25	"	20	"	5	115	0/6/8/9/10/11/11/12/12
55	"	10	"	25	"	15	88	0/17/27/33/38/41/45/45/50/51

TABLE I-continued

The active substance used in each of Examples 1 to 39 was 50% by weight gallopamil hydrochloride and in each of Examples 40 to 65 was 50% by weight theophylline.						
Example No.	Insoluble polymer b)	Lipophilic component c)	Gel former d)	Die temp. [° C.]	Release profile (% after 1 to 8 h)	
56	"	15	"	25	"	10 95 0/11/16/20/23/25/27/30/31
57	"	20	"	25	"	5 100 0/7/10/11/13/14/15/16/16
58	Ethocel N7	10	hydrogenated castor oil	20	"	20 105 0/52/76/88/93/95/97/98/99
59	"	15	hydrogenated castor oil	20	"	15 90 0/40/56/65/73/79/83/88/89
60	"	20	hydrogenated castor oil	20	"	10 87 0/27/39/48/54/59/64/69/72
61	"	25	hydrogenated castor oil	20	"	5 85 0/14/20/24/28/32/35/38/41
62	Ethocel NF100	10	hydrogenated castor oil	20	"	20 99 0/39/59/74/82/90/93/97/100
63	"	15	hydrogenated castor oil	20	"	15 100 0/23/37/47/54/61/67/72/75
64	"	20	hydrogenated castor oil	20	"	10 110 0/13/16/24/29/32/35/38/40
65	"	25	hydrogenated castor oil	20	"	5 117 0/8/10/13/15/16/17/18/19

Ethocel ® = Ethylcellulose from Dow, USA

Precirol ® Ato5 = Long-chain partial glyceride from Gattefossé, France

Klucel ® = Hydroxypropylcellulose from Hercules, USA

Avicel = Microcrystalline cellulose from FMC, USA

TABLE II

30

Examples of the storage stability of the forms according to the invention		
Example No.	Release (% in 1 to 8 h) of the forms after storage (50° C. for 1 month)	Release (% after 1 to 8 h) of the forms after storage (30° C., 75% rel. humidity for 1 month)
21	26/46/58/65/71/74/77/80	25/37/45/51/56/60/63/65
22	28/42/52/58/63/67/71/73	29/38/44/48/51/54/56/58
23	21/32/39/44/48/51/53/55	26/34/41/43/45/47/48
24	15/20/23/25/27/29/31/32	22/27/29/30/31/32/33/34
33	29/50/63/72/77/81/84/86	34/48/58/64/70/72/75/77
34	28/45/55/61/67/70/74/76	27/37/43/47/50/53/56/57
37	27/44/56/64/70/76/78/80	26/40/50/58/63/67/71/74
38	27/45/58/67/74/77/81/83	28/43/55/64/69/73/76/78
39	28/48/61/70/75/78/81/83	27/40/50/57/61/64/67/69

TABLE III

Comparative tests on the incomplete release from inert hydrophobic matrix without gel former

Example No.	Active substance	Insoluble polymer	%	Lipophilic component	%	Die temp. [° C.]	Release profile (% after 1 to 8 h)
2	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7		Precirol Ato5	15	107	18/22/25/27/29/30/31/32
3	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	35	"	20	87	15/19/21/22/23/24/25/25
4	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	30	"	25	74	17/21/25/27/29/30/31/32
5	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	25	"	30	56	19/26/32/35/37/38/40/40
6	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	20	"	35	57	15/21/26/29/30/31/33/33

TABLE III-continued

Comparative tests on the incomplete release from inert hydrophobic matrix without gel former

Example No.	Active substance	Insoluble polymer	%	Lipophilic component	%	Die temp. [° C.]	Release profile (% after 1 to 8 h)
7	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	15	hydrogenated castor oil	20	95	19/28/35/41/45/48/51/53
8	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF100	30	Precirol Ato5	20	112	16/20/22/24/25/26/27
9	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	30	Glycerol behenate	20	103	25/33/37/40/42/44/46/47
10	Theophylline	50 Ethylcellulose Type NF7	30	Precirol Ato5	20	80	11/14/16/17/18/19/20/21
11	"	50 Ethylcellulose Type NF100	30	"	20	125	3/4/4/5/5/5/5/6
12	"	25 Ethylcellulose Type NF100	25	"	25	100	6/7/9/9/10/10/11/11
13	"	50 Ethylcellulose Type NF100	30	hydrogenated castor oil	20	140	2/3/3/3/4/4/4/4
14	"	50 Ethylcellulose Type NF7	30	hydrogenated castor oil	20	95	4/5/5/6/7/7/7/8

TABLE IV

Comparative tests on the storage stability (as disclosed in EP-B 0 024 596)

Ex No.	Active substance	% Insoluble polymer	%	Lipophilic component	%	Non-hydrophilic polymer II	Release profile (% after 1 to 8 h)	
							A	Immediately after production
1	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	10	Precirol Ato5	20	Vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (Kollidon ® VA64)	20	A 45/60/67/72/76/78/81/83 B 52/69/76/81/84/86/88/90
2	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	15	"	20	Vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (Kollidon ® VA64)	15	A 35/47/52/56/60/63/66/68 B 41/62/72/76/79/81/83/84
3	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	20	"	20	Vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (Kollidon ® VA64)	10	A 27/35/39/42/44/45/47/48 B 28/44/54/61/67/70/73/75
4	Gallopamil hydrochloride	50 Ethylcellulose Type NF7	25		20	Vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (Kollidon ® VA64)	5	A 22/28/31/33/34/35/36/36 B 14/24/32/38/43/47/51/54

We claim:

1. Slow-release matrix pellets with a spherical or lenticular shape and uniform maximum diameters in the range of from 0.5 to 4 mm, said pellets comprising

a) 0.1–87% by weight of at least one biologically active compound,

b) 5–50% by weight of ethylcellulose,

c) 5–45% by weight of at least one water insoluble lipophilic compound as plasticizer for polymer b) and lubricant, selected from the group consisting of mono-, di-, triglycerides or mixtures thereof and polyglycerol fatty acid esters,

D) 3–40% by weight of a water soluble cellulose derivative as a gel-forming polymer which breaks up the release-slowing matrix by swelling of the ethylcellulose, said pellets being obtained by extrusion

of a solvent-free molten mixture of the components at a temperature of from 50 to 200° C. and continuous shaping.

2. Slow-release matrix pellets as claimed in claim 1, having the following concentrations of the components:

a) 1–75% by weight,

b) 10–40% by weight,

c) 10–35% by weight,

d) 5–25% by weight.

3. Slow-release matrix pellets as claimed in claim 1, wherein the maximum diameter is 0.8–2 mm.

4. Slow-release matrix pellets as claimed in claim 1 or 2, wherein the active substance (a) is pharmaceutical in nature.

5. A continuous one-stage process for producing slow-release matrix pellets as claimed in claim 1 or 2 by extrusion of the molten mixture of the components at 50–200° C. and continuous shaping.

15

6. A process as claimed in claim 5, wherein extrusion is carried out at 50–180° C.

7. A process as claimed in claim 5, wherein extrusion is carried out at 60–150° C.

8. A process as claimed in claim 5, wherein hot-cut shaping takes place.

16

9. Slow release pellets as claimed in claim 1, which after storage for one month at 50° C., release from 15 to 29% of said biologically active compound in one hour and from 29 to 81%, respectively, after six hours.

* * * * *

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
CERTIFICATE OF CORRECTION

PATENT NO. : 6,290,990 B1
DATED : September 18, 2001
INVENTOR(S) : Grabowski et al.

Page 1 of 1

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Title page.

Item [22], "Apr. 15, 1995" should be -- Apr. 5, 1995 --.

Signed and Sealed this

Twenty-sixth Day of February, 2002

Attest:



Attesting Officer

JAMES E. ROGAN
Director of the United States Patent and Trademark Office